

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

353

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Solo HAIMOVICI

Né le 1^{er} octobre 1905, à Raducaneni (Roumanie)

SUR UN CAS
D'INTOXICATION MORTELLE

PAR LE

SALICYLATE DE SOUDE

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Solo HAIMOVICI

Né le 1^{er} octobre 1905, à Raducaneni (Roumanie)

SUR UN CAS
D'INTOXICATION MORTELLE

PAR LE

SALICYLATE DE SOUDE

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	N...
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

V. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
HARVIER.		VELTER.	
LIAN.			
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ÉCALLE			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

En témoignage de ma très grande affection.

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Membre de l'Académie de Médecine

*En témoignage de notre respectueuse
reconnaissance pour l'honneur qu'il veut
bien nous faire en acceptant la présidence
de cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR G. PAISSEAU

Médecin de l'Hôpital Trousseau

*Qui nous a donné l'idée de ce travail,
notre gratitude pour la bienveillance avec
laquelle il a bien voulu nous guider de ses
conseils.*

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE PARIS

SUR UN CAS D'INTOXICATION MORTELLE PAR LE SALICYLATE DE SOUDE

INTRODUCTION

C'est en 1877 que Germain Sée introduisit le salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu.

L'efficacité remarquable de cette médication nouvelle fut rapidement reconnue, et si les doses initialement prescrites semblent aujourd'hui timorées, tous les auteurs s'accordent actuellement à reconnaître qu'à la condition de le donner à doses suffisantes, le salicylate de soude constitue le meilleur traitement de la maladie rhumatismale.

Mais ce médicament admirable n'est pas à l'abri des critiques que l'on peut formuler contre tant d'autres médications. Il peut entraîner des accidents tantôt légers (bourdonnements d'oreilles, nausées, vomissements), tantôt plus graves, qui peuvent même conduire à la mort.

A vrai dire, si ces derniers accidents sont connus depuis longtemps, ils demeurent heureusement fort exceptionnels. Il importe cependant de savoir les

reconnaître, car nous possédons des moyens précis pour les éviter et le plus souvent les guérir.

Nous avons eu l'occasion de voir, dans le service de M. Paiseau, à l'Hôpital Trousseau, un cas d'intoxication mortelle par le salicylate de soude. Cette observation extrêmement intéressante, tant du point de vue anatomo-clinique que du point de vue biologique, a fait récemment l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris par MM. Paiseau, Friedman et Vaille. M. le Dr Paiseau a bien voulu nous autoriser à faire état de cette observation et nous a encouragé à souligner les déductions importantes que l'on peut en tirer pour la pathogénie et le traitement de l'intoxication par le salicylate de soude à type d'acido-cétose. Nous tenons à lui en exprimer ici notre profonde gratitude.

En exposant ce cas, malheureusement mortel, nous n'avons nullement le dessein de jeter le moindre discrédit sur le merveilleux médicament qu'est le salicylate de soude. Nous avons tenu à rappeler que des accidents graves sont possibles et à déterminer les moyens cliniques et biologiques susceptibles de prévoir leur apparition.

Au cours de cette étude, nous ne referons pas l'historique complet de l'acidose salicylée. Il a été clairement exposé dans un travail récent de Mlle Finkelstene qui a rappelé par ailleurs les principales données biologiques de ce problème. On sait que les travaux de Lees et Langmead ont attiré l'attention des médecins sur ce sujet, il y a plus de 30 ans. Plus récem-

ment, M. Danielopolu et M. Delore ont confirmé les constatations des auteurs anglais.

En décembre 1932, MM. Halbron, H. Bénard et F. P. Merklen ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux un cas d'acido-cétose salicylée dont ils avaient fait une étude biologique très complète.

Enfin, en mars 1933, M. A. Piccioli a rapporté un cas d'intoxication salicylée qui se termina par la guérison.

A la lumière de ces observations récentes, que nous allons tout d'abord exposer, nous essaierons de préciser les lésions anatomo-pathologiques observées dans les cas mortels, les conditions étiologiques de ces accidents, leur mécanisme, puis nous rapporterons les résultats fournis par les différents auteurs au cours de leurs études expérimentales sur l'intoxication salicylée. Enfin, nous nous attacherons à préciser, d'une part les éléments cliniques et biologiques du diagnostic de l'acidose salicylée, et d'autre part les modalités du traitement préventif et curatif de ce syndrome.

OBSERVATIONS

Nous allons tout d'abord rapporter très complètement l'observation d'intoxication mortelle par le salicylate de soude que MM. Paiseau, Friedman et Vaille ont présentée à la séance du 6 juillet 1934, à la Société Médicale des Hôpitaux.

OBSERVATION I.

L'enfant Bi... Suzanne, âgée de 10 ans, entre à l'hôpital Trousseau (Salle Cadet de Gassicourt) le 6 décembre 1933, avec le diagnostic d'endocardite rhumatismale évolutive.

Antécédents. — Parents bien portants.

Enfant unique, en bonne santé habituelle. Elle pèse 27 kgr. 800.

Maladies antérieures. — Coqueluche, rougeole, oreillons.

En septembre 1933, pour la première fois, crise de rhumatisme articulaire aigu généralisé, fébrile, durant un mois : l'enfant a été traitée dans sa famille par du salicylate de soude en cachets. Environ quinze jours après la fin de la crise rhumatismale, apparition de mouvements choréïques qui disparaissent à la suite d'un traitement par la liqueur de Boudin.

Le 6 décembre 1933, l'enfant est amenée à la consultation du service parce qu'elle a souffert les jours précédents d'assez vives douleurs au poignet droit.

Lors de l'examen, elle ne souffre plus de ses jointures. Elle n'est pas dyspnéique. Les mouvements choréiques ont totalement disparu. L'état général est satisfaisant.

Cependant, la température est à 38° ; le pouls, bien frappé, est rapide : il bat à 156, et l'examen du cœur révèle l'existence d'un souffle systolique doux, siégeant à la pointe, se propageant peu vers l'aisselle ; ce souffle est fixe et nettement perceptible en dépit de la tachycardie. En outre, éclat du second bruit pulmonaire.

La tension artérielle est de 12 1/2-7 1/2 (appareil de Vaguez).

Le foie est de volume normal. Rien à l'examen des autres appareils.

Les urines, d'aspect normal, ne contiennent ni sucre, ni *albumine*.

La notion de cette poussée rhumatismale récente jointe à la constatation d'un état subfébrile, d'une tachycardie et des signes d'auscultation cardiaque nous font porter le diagnostic d'endocardite rhumatismale évolutive. Le traitement salicylé antérieur s'étant montré insuffisant, on décide d'admettre l'enfant dans le service, et l'on prescrit 10 gr. de salicylate de soude associés, dans une potion, à 20 gr. de bicarbonate de soude. L'état général de l'enfant est bon, nous l'avons dit : c'est essentiellement le caractère évolutif de la lésion cardiaque qui nous fera instituer le traitement salicylé à fortes doses.

Mais ce médicament est mal supporté ; l'enfant a des

vomissements fréquents et n'absorbe d'ailleurs pas la dose prescrite. Aussi, le 8 décembre, celle-ci est-elle remplacée par 2 gr. de salicylate de soude intraveineux et 5 gr. de salicylate en lavement (associés à 10 gr. de bicarbonate de soude), soit en tout 7 gr. de salicylate par jour.

Ce traitement est appliqué pendant trois jours (8, 9 et 10 décembre), la malade est au régime lacté; la température se maintient entre 37°4 et 38°2, le pouls est toujours rapide, la diurèse oscille entre 0 lit. 500 et 1 litre (pas d'albuminurie). L'enfant a une selle quotidienne normale. Les vomissements ont diminué nettement de fréquence, mais se reproduisent de temps en temps. Pas de bourdonnements d'oreilles. Le souffle d'insuffisance mitrale est inchangé.

Dans l'après-midi du dimanche 10, la malade, qui est visiblement plus fatiguée qu'à son entrée, est un peu agitée; elle se plaint d'avoir trop chaud et rejette ses couvertures. Elle se désintéresse de ce qui l'entoure, même à l'heure des visites où sa famille ne parvient pas à la tirer de son indifférence.

Le lundi 11 décembre, on est frappé par l'aspect alarmant de l'enfant: pâle, les yeux hagards, elle s'agite dans son lit, se découvre sans cesse; cet état est entrecoupé de périodes de prostration: à demi-somnolente, elle ne répond pas alors aux questions qu'on lui pose, mais prononce péniblement quelques paroles incohérentes.

Les lèvres sont sèches, fendillées, la langue est rôtie. L'enfant réclame souvent à boire, mais la moindre gorgée de liquide est aussitôt rejetée dans un vomissement en fusée.

Par moment, la respiration est bruyante ; à une inspiration profonde fait suite une expiration forte, prolongée, suspirieuse. Rien à l'examen des poumons. A l'auscultation du cœur, on n'entend plus le souffle systolique de la pointe ; les bruits sont rapides (140 par minute) mais bien frappés. La tension artérielle est de 11-4 1/2. Rien à l'examen des autres appareils. Pas d'œdème. Une selle diarrhéique. Les urines du dimanche 10 et lundi 11 atteignent le taux de 1 lit. 150 ; examinées aussitôt, elles ne renferment pas d'albumine et donnent, par addition de perchlorure de fer, une coloration violette, témoignant ainsi de la présence de salicylate.

La médication salicylée est supprimée et une solution de sérum bicarbonaté est administrée en lavement.

Dans l'après-midi du lundi 11, vers 15 heures, l'aggravation est manifeste : le délire augmente, ainsi que l'abattement.

La respiration présente un rythme de Küssmaul absolument typique ; on compte 26 mouvements respiratoires par minute. Le pouls bat à 155. Les vomissements ont cessé. L'haleine a une odeur chloroformique. Les pupilles, à demi cachées par les paupières supérieures, sont en mydriase. Les réflexes tendineux sont faibles, le cutané plantaire normal des deux côtés.

Le type respiratoire, l'odeur de l'haleine, l'état semi-comateux évoquent l'idée d'un état d'acidose que confirment pleinement les examens du sang et des urines pratiqués le jour même. On en trouvera le détail ultérieurement.

Disons dès maintenant que la constatation immédiate

d'une glycémie élevée (1 gr. 68), d'une quantité abondante de corps cétoniques dans des urines très acides (pH urinaire à 4,5) conduisirent à instituer le traitement suivant :

1^o Sérum bicarbonaté intraveineux, sous-cutané, en ingestion et en lavement (soit la dose totale de 54 gr. de bicarbonate de soude) ;

2^o 10 unités d'insuline (endopancrine) sous la peau.

Dans les heures qui suivent ce traitement, l'état de la malade s'améliore sensiblement. Alors qu'elle était absolument inerte pendant les prises de sang, elle sort de sa torpeur, surtout à la suite de l'injection intraveineuse de sérum bicarbonaté. Elle déclare qu'elle se sent mieux. La tension artérielle est remontée, 13 1/2-15 1/2.

Le mardi 12 décembre, l'aspect de la malade est moins inquiétant. Elle a dormi, elle ne délire pas. Toujours abattue, elle se plaint encore d'avoir chaud et reste constamment découverte.

La langue est moins sèche ; l'enfant boit difficilement, mais ne vomit pas. L'odeur chloroformique de l'haleine persiste. Au contraire, la respiration est normale : le rythme de Küssmaul a disparu.

Mais l'acido-cétose est toujours marquée : si la réserve alcaline, qui était au chiffre très bas de 9 la veille, avant toute médication bicarbonatée, est maintenant remontée à 32 volumes, les urines moins abondantes (300 cmc.) sont encore acides (pH 4,5) et riches en corps cétoniques. Aussi poursuit-on le traitement bicarbonaté en injection sous-cutanée, par la bouche et en lavement.

La température est à 37°6 le matin, 38°2 le soir.

Une selle normale ; un vomissement à 17 heures.

Le mercredi 13 décembre, l'amélioration semble se poursuivre. La malade est calme, réclame à boire et à manger. Elle a un vomissement.

L'auscultation du cœur et des poumons ne révèle rien d'anormal. Du mardi au mercredi, émission de 400 cmc. d'urines légèrement albumineuses, encore très acides (pH 5), contenant de très nombreux cylindres granuleux.

Comme, d'autre part, les dosages de l'urée sanguine ont donné des chiffres de 1 gr. 28 le lundi 11, et de 0 gr. 99 le mardi 12, et que la glycémie est à 1 gr. 42, on ajoute au traitement bicarbonaté précédent 250 cmc. de sérum glucosé isotonique sous-cutané et 10 unités d'insuline.

A la fin de la matinée, pour la première fois depuis le début de la maladie, on constate un érythème sur le menton, le cou, la partie supérieure du thorax ; c'est un exanthème qui s'efface incomplètement à la pression. En outre, près des aisselles, on trouve un fin piqueté purpurique.

L'état reste stationnaire dans l'après-midi quand, brusquement, vers 9 heures du soir, l'enfant se cyanose, présente quelques mouvements convulsifs des bras et de la tête.

Une injection intraveineuse de 10 cmc, de sérum glucosé hypertonique à 30 % est pratiquée. La malade est dans le coma et meurt dans un hoquet environ une demi-heure après les convulsions.

Autopsie, le 15 décembre.

Cœur. — Léger épanchement séro-hémorragique dans le péricarde. Cœur petit, en systole, d'aspect normal. A

l'ouverture, cavités droites normales ; cavités gauches : caillot adhérent au bord libre de la valvule mitrale, avec ébauche d'organisation, aspect boursofflé de la valvule mitrale : près du caillot, élévation de la grosseur d'une tête d'épingle, mais pas d'ulcération, ni de végétation.

Aorte normale. Artère pulmonaire : calibre légèrement augmenté.

Poumons. — Congestion intense des deux bases pulmonaires avec teinte presque noirâtre, ardoisée par places.

Médiastin. — Quelques petits ganglions, de teinte ardoisée.

Foie. — Volume normal, quelques plaques jaunâtres sur la face supérieure du lobe droit. A la coupe, aspect pâle, gras, surtout au lobe droit.

Rate normale.

Reins. — Volume et consistance normaux. La capsule n'est pas adhérente. Piqueté hémorragique à la surface des deux reins. A la coupe, teinte cyanotique diffuse (plus marquée sur le rein droit).

Capsules surrénales. — Normales, pas d'hémorragie de la médullaire.

Tube digestif normal.

Cerveau : aspect congestif, veines un peu dilatées ; les plexus choroïdes sont hémorragiques.

Examens histologiques (qu'a bien voulu effectuer M. Henri Bénard, à qui nous adressons tous nos remerciements).

Foie. — Dès le faible grossissement, on est frappé par l'intensité de la dégénérescence grasseuse qui donne à la coupe un aspect criblé caractéristique ; cette dégénérescence grasseuse atteint la totalité du lobule, mais elle

est nettement prédominante dans sa zone périphérique, réserve faite d'une mince bordure au contact de l'espace porte, où les cellules sont relativement conservées (coloration au Soudan).

Le tissu conjonctif des espaces portes est peut-être un peu plus développé qu'à l'état normal, sans qu'on puisse parler de cirrhose.

Dans la zone centrale du lobule, on note une congestion assez marquée des capillaires.

En résumé, dégénérescence graisseuse considérable.

Rein. — Le rein présente surtout des lésions d'ordre congestif. Les vaisseaux de la médullaire sont distendus et, dans la corticale, on aperçoit, de place en place, quelques hémorragies intertubulaires qui écartent plus ou moins les tubes du rein.

Les glomérules sont intacts, il n'y a aucune réaction de la capsule, mais le bouquet glomérulaire est très congestionné avec distension de certaines de ses anses, et quelquefois raptus hémorragique.

Les tubes du rein ne présentent pas de lésion interprétables. A noter l'absence presque complète de cylindres dans leur lumière. Pas d'infiltrations interstitielles.

En résumé, lésions congestives très nettes, sans traces de processus néphritique récent ou ancien.

La surrénale présente une structure à peu près normale, sans infiltrations dans ses différentes couches, ni lésions congestives. La coloration au Soudan montre la présence de graisses en quantités assez abondantes, principalement au niveau de la couche glomérulaire.

La rate présente un aspect sensiblement normal, avec

des travées conjonctives assez épaisses. Les sinus sont distendus, les corpuscules de Malpighi sont bien développés.

Le poumon ne montre pas de lésions inflammatoires. Il apparaît très congestionné avec des capillaires nettement visibles au niveau des cloisons interalvéolaires ; sur certaines plages, on note en outre une imbibition œdémateuse qui remplit les alvéoles.

Cœur. — D'apparence normale. Les faisceaux musculaires sont constitués de fibres de dimensions normales, prenant bien l'éosine et montrant une striation régulière. Il n'y a pas de zone de nécrose de coagulation. Sur certaines fibres, la striation longitudinale est peut-être plus apparente que de coutume.

Pas de réaction inflammatoire interstitielle. Pas de nodules d'Aschoff.

Etude toxicologique. — Ajoutons que le dosage du salicylate de soude a été pratiqué dans différents viscères (selon la méthode de M. Hérissey). En voici les résultats :

	Par kilogramme d'organe
Myocarde.....	0 gr. 04
Rein.....	0 gr. 25
Foie.....	Traces
Rate.....	Traces
Cerveau.....	Traces
Cervelet.....	Traces
Bulbe.....	Traces

En résumé, il s'agit d'une enfant de 10 ans qui, au cinquième jour d'un traitement salicylé, présente des symptômes alarmants : agitation, hébétude, délire ; l'appari-

EXAMEN DU SANG.

	Urée	Cl. total	Cl. globulaire	Cl. plasmatique	Rapport Cl. globulaire Cl. plasmatique	Réserve alcaline	Glucose	Calcium	Salicylate de soude par litre
11 décembre....	gr. 4,28	gr. 2,72	gr. 4,56	gr. 3,56	0,43	vol. p. 100 9	gr. 1,68	gr. 0,080	gr. 0,25
12 décembre....	0,99	»	»	»	»	32,3	1,41	0,092	0,18

EXAMEN DES URINES.

	Volume en cent. cubes	Urée par litre	Ammoniaque	N total	N ammoniacal N total	pH
11 décembre	1.400	gr. »	gr. »	gr. »	»	4,5
12 décembre	300	20,57	1,81	11,30	0,13	4,5
13 décembre	400	»	»	»	»	5

tion d'un rythme respiratoire de Küssmaul, l'odeur chloroformique de l'haleine font penser à un état d'acidose que les examens du sang et des urines confirment : la réserve alcaline est brusquement tombée à 9 ; les urines, très acides, sont riches en corps cétoniques.

Sous l'influence du bicarbonate de soude administré à hautes doses, l'état de la malade semble s'améliorer, la réserve alcaline se relève à 32 volumes, mais l'acidité urinaire résiste à une alcalinisation massive, le salicylate de soude se maintient dans le sang à un taux relativement élevé, trois jours après la suppression du médicament.

Parallèlement d'ailleurs à ce syndrome d'acido-cétose, un syndrome d'insuffisance rénale se développe : l'azotémie est élevée (1 gr. 28, puis 0 gr. 99), tandis que les urines, brusquement diminuées de volume, contiennent de l'albumine et des cylindres granuleux.

Malgré une alcalinisation intense, le syndrome d'acido-cétose entraîne la mort, trois jours après le début des accidents.

A l'autopsie, on trouve des altérations remarquables du foie, atteint de dégénérescence graisseuse massive, et des lésions de congestion rénale.

L'évolution fatale au cours de l'acido-cétose salicylée est des plus rares. Langmead, en 1906, rapportait deux cas d'acidose salicylée où la mort est survenue à la suite d'un traitement salicylé sans adjonction de bicarbonate.

OBSERVATION II

(Rapportée par Lees dans les *Harveian Lectures* en 1903 et citée par Langmead).

Il s'agit d'un jeune garçon âgé de 5 ans, admis à l'hôpital des Enfants-Malades le 2 octobre 1901, souffrant d'une crise de rhumatisme articulaire aiguë atteignant le coude gauche et les deux poignets. Il y a une lésion d'endocardite mitrale associée avec une légère augmentation de l'aire de matité cardiaque. Cinq grains de salicylate de soude (*sans bicarbonate de soude*) furent donnés toutes les 6 heures et une vessie de glace fut appliquée sur la région précordiale.

Au début, le malade s'améliora considérablement : la fièvre diminua, ainsi que les gonflements articulaires et que la douleur, tandis que l'aire de matité cardiaque régressait. Le 16 décembre, il vomit deux fois et le 18, quatre fois. Dans la matinée du 19, la dyspnée apparut, la température atteignit 102° F. et dans la soirée, on avait noté : « L'état de l'enfant rappelle fortement le coma diabétique, mais il n'y a pas de sucre dans la faible quantité d'urine émise au cours de l'après-midi. Il y a une soif d'air marquée, pas de stridor et ce n'est que dans l'après-midi que l'enfant est devenu légèrement cyanosé. Un tubage fut tenté, mais sans succès. Depuis 24 heures, l'anurie est presque complète. L'haleine a une odeur d'acétone. L'enfant repose dans un état de torpeur, les paupières mi-closes et les pupilles cachées par la paupière supérieure. On arrive cependant à tirer l'enfant de sa torpeur. Quelques heures après, il succombe.

Il faut noter qu'il y avait de la constipation depuis quelques jours. L'autopsie ne révéla aucune cause à cet état. On trouve des lésions valvulaires anciennes et récentes au niveau de l'orifice mitral. Les poumons étaient normaux, ainsi que les reins et le cerveau.

Dans ce cas, la dose de salicylate prescrite fut relativement faible, mais elle fut continuée pendant une période considérable (environ 10 semaines). La constipation et l'élimination insuffisante d'urine semblent avoir déterminé l'intoxication en favorisant la concentration des produits toxiques. L'acétourie ne fut pas recherchée dans ce cas.

OBSERVATION III

(C'est le 7^e des 8 cas rapportés par Langmead).

Il s'agit d'une fillette de 4 ans, admise à l'hôpital pour une chorée dont le début remonte à un mois. Après un essai de traitement arsenical, on lui administra du salicylate de soude *sans bicarbonate de soude* à la dose de 3 gr. par jour pendant trois jours, puis de 5 gr. par jour pendant deux jours.

A ce moment, l'enfant vomit deux fois, s'agite, délire la nuit et vomit encore. Le lendemain apparaît de l'agitation, de la dyspnée, des vomissements. L'odeur de l'haleine est acétonique. Il y a de la constipation, les urines ne renferment pas de sucre, mais contiennent des traces d'albumine. On ne cherche pas la présence d'acétone dans les urines.

On traite alors l'enfant par 0 gr. 80 de bicarbonate, des injections de sérum salé isotonique. Les vomissements se répétèrent et la mort survint dans la soirée. Il n'y eut pas d'autopsie.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que la description de ces deux cas mortels, antérieurs à l'observation de M. Pisseau et de ses collaborateurs. Signalons que, dans les six autres observations d'intoxication salicylée non mortelle que Langmead avait rapportées en 1906, on retrouve des signes cliniques (dyspnée, odeur acétonique de l'haleine, torpeur, vomissements) ou chimiques (acidité urinaire, acétonurie), dont l'association plus ou moins constante permet, à coup sûr, de reconnaître l'acidose salicylée.

*
* *

Nous allons maintenant brièvement résumer l'observation de MM. Halbron, H. Bénard et Merklen (1932), et celle de M. Picciolo (1933).

OBSERVATION IV (résumée).

(de MM. Halbron, H. Bénard et F. P. Merklen, *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, du 9 décembre 1932).

Il s'agit d'une malade de 19 ans, entrée le 25 septembre 1930 à l'Hôtel-Dieu pour malaise général, fatigue, troubles digestifs avec vomissements.

Le 3 octobre, au bout de 8 jours d'évolution fébrile où le diagnostic reste en suspens, la disparition de douleurs articulaires fait instituer un traitement salicylé à la dose de 2 gr., en injection intra-veineuse, et de 8 gr. *per os* avec une dose égale de bicarbonate de soude.

L'influence du traitement est remarquable, mais, au bout de 5 jours, apparaissent des nausées, des brûlures gastriques. On remplace alors l'injection de salicylate de soude par l'administration en lavement et le 13 octobre, la malade reçoit 12 gr. de salicylate en lavement, l'injection intra-veineuse étant supprimée.

Le 18 octobre, l'état général s'altère. Semi-comateuse, la malade vomit, a de la diarrhée. On note une dyspnée de Kussmaül, une odeur chloroformique de l'haleine. L'examen des urines met alors nettement en évidence l'existence d'une acido-cétose. Le pH urinaire est à 4,5. Acétonurie considérable, augmentation de l'ammoniaque

urinaire, résistance marquée à l'alcalinisation, réserve alcaline abaissée à 24,8 ; rapport chloré érythro-plasmatique égal à :

$$\frac{1,69}{3,42} = 0,49.$$

On trouve 0 gr. 30 de salicylate de soude par litre de sérum. Le lendemain, même état alarmant. La malade est traitée par le bicarbonate de soude et le sérum glucosé.

Le 20 octobre, amélioration : les urines sont moins riches en corps cétoniques. La réserve alcaline est remontée à 41,4. Le rapport chloré érythro-plasmatique est égal à :

$$\frac{1,49}{3,42} = 0,435. \text{ L'azotémie est de 0 gr. 50. Le salicylate}$$

de soude s'élève au taux de 0 gr. 15 par litre de sérum.

Les jours suivants, l'amélioration se poursuit. La résistance à l'alcalinisation disparaît. La réserve alcaline remonte à un chiffre normal (63,3) et le rapport chloré

$$\text{est de : } \frac{1,35}{3,42} = 0,40 \text{ le 22 octobre.}$$

Quelques jours après, la fièvre réapparaît. On reprend alors le traitement salicylé à la dose de 2 gr. en injection intra-veineuse. Aucun accident ne survient et la malade sort guérie le 30 novembre, après avoir présenté une nouvelle recrudescence fébrile jugulée à nouveau par la médication salicylo-alcaline.

OBSERVATION V

(de M. Piccioli, *Pediatrics*, mars 1933.

Il s'agit d'un enfant de 8 ans, atteint de rhumatisme articulaire aigu généralisé, avec localisation cardiaque, traité par le salicylate de soude, à la dose de 8 gr. par jour (*per os* et sans bicarbonate de soude) pendant 12 jours.

A ce moment apparaissent de l'asthénie, du délire avec hallucinations visuelles et auditives. On constate un petit syndrome méningé (le liquide céphalo-rachidien est d'ailleurs normal), du tremblement. La respiration est profonde, suspirieuse, avec des poses toutes les 10 ou 12 respirations.

Le lendemain, on trouve des traces d'albumine et une acétonurie légère, une forte quantité d'acide salicylique dans les urines.

Puis une amélioration survient, et la somnolence, le délire, le syndrome méningé disparaissent ; cependant, l'asthénie persiste et l'on note toujours une respiration suspirieuse.

Pendant les 8 jours suivants, on peut mettre en évidence l'acétonurie. L'enfant sort guéri.

Pour l'auteur, 4 conditions semblent, dans ce cas, avoir favorisé l'intoxication :

- 1^o l'insuffisance excrétoire des reins pour l'acide salicylique ;
- 2^o constipation tenace favorisant l'accumulation du médicament ;
- 3^o prolongation d'un traitement salicylé à fortes doses, en dépit de l'amélioration clinique ;
- 4^o absence de bicarbonate de soude.

*
* * *

Au cours de la discussion qui suivit la présentation de l'observation de MM. Paisseau, Friedman et Vaillè, à la Société Médicale des Hôpitaux, M. Halle

rapporta le fait suivant d'une intoxication aiguë, mortelle, par le salicylate de soude. Voici en quels termes :

« Quelques années avant la guerre, je fus appelé en hâte vers 2 heures du matin auprès d'une dame âgée, dont je n'étais pas le médecin, mais dont je savais vaguement l'existence. Sa domestique venait de la trouver sans connaissance, alors que la veille elle paraissait en bonne santé.

« Cette personne était dans un coma qui ressemblait assez bien à un coma diabétique ; l'haleine avait une odeur aigrelette, les extrémités étaient froides, la respiration lente. Je cherchai l'origine de cet état. Ce fut la servante qui m'éclaira en me montrant une ordonnance datée de deux jours avant et une bouteille vide. Il était prescrit à cette dame de prendre pendant le courant du mois par cuillère à soupe 35 gr. de salicylate de soude dans 300 gr. d'eau. Etonné de constater que toute la potion avait dû être absorbée, je reçus de la servante quelques confidences. Cette dame, paraît-il, était un peu étrange et avait, entre autres excentricités, l'habitude de prendre, dès le premier jour et en une ou deux fois, les médicaments qu'on lui prescrivait.

La malade n'est pas sortie de son coma et est morte après deux jours. »

Auparavant, M. Apert venait de déclarer qu'il avait eu l'occasion d'observer une intoxication salicylée chez un enfant de 4 ans à qui on avait administré un lavement contenant 15 gr. de salicylate de soude.

« Il s'agissait d'une erreur de lecture. Un médecin avait prescrit un lavement purgatif avec 15 gr. de *sulfate* de soude, dose, du reste, elle-même bien exagérée pour un enfant de cet âge.

« Quoique l'enfant, dix minutes après l'introduction, ait évacué son contenu intestinal, il fut pris, une heure et demie après, de vomissements, de dyspnée intense, de toux sèche répétée, de délire doux et de surdité. Amené dans mon service dix-huit heures après le lavement, l'enfant était somnolent, dyspnéique et tachycardique (120), mais, dès le lendemain, il sortait de sa torpeur et, au bout de cinq jours, il quittait le service en parfaite santé. On pouvait encore déceler du salicylate dans l'urine, mais, dès le quatrième jour, la recherche du salicylate dans le sang était négative. »



Il nous a semblé intéressant de noter ces différents faits cliniques à la suite de l'observation 1.

Si la plupart se sont heureusement terminés par la guérison, on ne retrouve pas moins dans leur symptomatologie nombre d'éléments qui ne faisaient pas défaut dans les cas mortels. Leur connaissance prend alors, de ce fait, une valeur considérable. Ce sont des indices du danger. Nous aurons l'occasion de revenir, plus loin, sur leurs caractères.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions anatomo-pathologiques réalisées chez l'homme par l'intoxication due au salicylate de soude sont assez mal connues du fait même de la rareté des cas mortels et du petit nombre de cas d'autopsie publiés. Aussi l'observation de M. Paiseau et de ses collaborateurs (observation I) présente-t-elle un intérêt considérable, non seulement parce qu'elle comporte un compte rendu très précis de l'examen nécropsique, mais encore parce que les lésions histologiques qui ont été constatées sont susceptibles, nous le verrons plus loin, d'éclairer, dans une certaine mesure, la pathogénie de l'acido-cétose salicylée.

Rappelons d'abord que, dans le cas mortel qu'il avait observé en 1901, Lees n'avait constaté que des lésions d'endocardite de l'orifice mitral. Les reins étaient normaux. Il n'est pas fait mention de l'état du foie.

Nous avons rapporté en détail le compte rendu de l'autopsie et des examens histologiques qui se rapportent à l'observation I. Les lésions cardiaques vérifient incontestablement le diagnostic d'endocardite rhumatismale évolutive, qui avait été porté et qui avait entraîné l'application du traitement salicylé.

Seules les lésions cérébrales et surtout les *lésions hépato-rénales* nous semblent être en rapport avec l'intoxication par le salicylate de soude. Le cerveau présentait un aspect congestif ; les veines étaient un peu dilatées. Les plexus choroïdes étaient hémorragiques.

Quinke, dans un cas d'intoxication par le salicylate de soude *per os*, avait trouvé une forte hyperhémie du cerveau et des méninges. Bien plus importantes d'ailleurs sont les lésions congestives du rein et surtout celles du foie, atteint de dégénérescence graisseuse massive d'une intensité extraordinaire.

Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, de constatations semblables. Cependant, Kiess, dans deux cas d'intoxication aiguë par l'acide salicylique, par voie veineuse, trouve une dégénérescence graisseuse du foie et des tubes urinaires.

D'autres dérivés salicylés peuvent, en effet, déterminer une intoxication mortelle. C'est ainsi que dans deux cas d'intoxication aiguë par l'acide salicylique, Kalbe décrit une « dégénérescence vacuolaire des cellules musculaires du cœur et des altérations dégénératives des éléments épithéliaux du rein » (cité par Piccioli).

Lenantowicz, dans un cas d'intoxication par l'absorption cutanée de l'acide salicylique, relève une dégénérescence graisseuse du myocarde.

Dans une observation toute récente d'intoxication volontaire mortelle par le salicylate de méthyle, sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir plus loin,

MM. Duvoir, L. Pollet et Mlle F. Sainton incriminent l'élément salicylé plutôt que l'élément méthyle et ils ont constaté, précisément, à l'autopsie de leur malade, de grosses lésions du *foie* (dislocation des travées et dégénérescence graisseuse), et du *rein* (congestion massive) (Société médicale des Hôpitaux, séance du 16 novembre 1934).

Les lésions hépato-rénales avaient déjà été signalées par plusieurs auteurs au cours de l'intoxication par le salicylate de méthyle.

*
* *
*

Telles sont les principales constatations anatomo-pathologiques faites chez l'homme.

Nous verrons plus loin, au chapitre consacré à l'étude expérimentale de l'acidose salicylée, que les lésions obtenues par Gamma et par Liotta chez les animaux soumis à l'administration du salicylate de soude sont comparables à celles décrites dans l'observation I.

ÉTIOLOGIE

Il est remarquable de constater que les accidents d'intoxication salicylée surviennent presque toujours chez l'enfant. Certes, il est possible de les observer chez l'adulte. L'observation de MM. Halbron, H. Bénéard et Merklen en fournit la preuve, mais les cas mortels, comme les cas graves, sont apparus presque exclusivement dans l'enfance. Cela est d'autant plus surprenant que le fonctionnement du foie et des reins est habituellement satisfaisant à cette époque de la vie et autorise, dans la règle, à utiliser des doses de salicylate comparativement plus élevées que chez l'adulte.

A ce sujet, il importe de faire deux remarques :

1^o L'application du traitement salicylé était-elle justifiée dans l'observation I ?

2^o Un tel traitement devait-il être intensif ?

A de telles questions, nous devons nettement répondre par l'affirmative.

La constatation des signes d'endocardite rhumatismale évolutive chez un enfant insuffisamment traité au cours de sa crise de rhumatisme articulaire aigu conduisit nécessairement à l'institution d'un traitement salicylé. On sait que cette question a été

l'objet de très nombreuses discussions. Si, dès le début de l'utilisation du salicylate, on reconnaissait à ce médicament une merveilleuse action sur les arthrites, on se refusait par contre à lui voir jouer le moindre rôle bienfaisant au cours des endocardites et, d'une manière générale, au cours des manifestations viscérales.

Bien plus, on alla même jusqu'à accuser le salicylate de favoriser parfois les complications cardiaques. Une telle opinion a cessé d'être défendable lorsqu'on a constaté que le salicylate, à la condition d'être administré à doses suffisamment élevées, agissait, non seulement sur les manifestations articulaires, mais encore sur les complications pleuro-pulmonaires, cérébrales et même cardiaques, lorsque les lésions n'ont pas perdu encore leur caractère évolutif. Ce sont là, du moins, les idées généralement admises.

Cependant au récent Congrès International du rhumatisme, le professeur Bezançon concluait en ces termes : « Si la manifestation articulaire n'est au cours du rhumatisme qu'un symptôme, un épisode, un phénomène allergique, on comprend ce paradoxe thérapeutique que, dans une maladie autonome, le salicylate de soude, médication anti-congestive, anti-allergique, puisse avoir une action thérapeutique remarquable sur la fluxion articulaire allergique par excellence, alors qu'il sera sans effet sur la cardiopathie (sauf peut-être dans certaines formes aiguës, peut-être elles-mêmes aussi d'ordre allergique) et

l'on comprend aussi que le même salicylate, non pas agent spécifique, non pas parasitotrope, mais seulement anti-réactionnel, ait une action presque identique sur les états similaires, comme la fluxion articulaire de certaines polyarthrites gonococciques ou tuberculeuses ou sur la fluxion articulaire du rhumatisme goutteux. »

Mais cette opinion est loin de prévaloir et notamment M. Lutembacher affirme que « l'action strictement articulaire du salicylate dans la maladie de Bouillaud est une légende pernicieuse pour les malades, ce médicament agissant non seulement sur l'arthrite, mais sur toutes les complications viscérales de rhumatisme, à la condition d'intervenir à temps et d'utiliser la voie veineuse » (Monde médical, 15 février 1933).

Si le traitement a été intensif dans l'observation 1, c'est que, précisément, la maladie rhumatismale étant souvent plus intense chez l'enfant, on donne habituellement dans ce cas, par kilogramme de poids, une plus grande dose que chez l'adulte. La dose de 10 grammes de salicylate de soude par jour est couramment prescrite par beaucoup d'auteurs chez un enfant de 8 à 12 ans. C'est ainsi que Danielopolu « sans inconvénient sérieux a donné chez un enfant de 6 ans jusqu'à 15 grammes de salicylate de soude, avec 30 grammes de bicarbonate par jour ».

Mackensie, qui donne 20 et 26 grammes par jour chez l'adulte, atteint des doses presque égales chez l'enfant. Il nous semble donc très légitime d'admettre

que, dans l'observation I, un traitement intensif était parfaitement justifié.

D'une manière générale, on peut se demander si *l'intensité du traitement* joue un rôle dans l'apparition des accidents d'acido-cétose salicylée. A cet égard, les auteurs qui préconisent la méthode des fortes doses (Danielopolu, Mackensie, Keersmaekers, entre autres) ne signalent guère une augmentation notable des accidents. Lors de la discussion de l'observation 1, à la Société médicale des Hôpitaux, le professeur Carnot puis M. Pilod ont fait remarquer que le taux de 20 à 25 grammes de salicylate par jour avait été donné à de jeunes soldats sans que l'on ait constaté le moindre accident toxique. Par conséquent, il y a lieu de supposer que le taux élevé du médicament ne joue pas un rôle capital dans l'étiologie de l'acidose salicylée.

Par contre, la prolongation du traitement est certainement plus à incriminer.

Déjà, Lees, en rapportant l'observation d'intoxication mortelle chez un enfant de 5 ans soumis à l'ingestion quotidienne de 1 gr. de salicylate (observation 2), insistait sur le fait que ce traitement fut prolongé pendant 10 semaines.

Langmead soulignait également le rôle de l'accumulation du médicament. Plus récemment, M. Hallé a protesté contre l'administration prolongée du salicylate de soude à doses fortes, alors que la crise articulaire est éteinte depuis longtemps. M. Apert s'est associé à ces critiques et il ajoute : « J'ai plusieurs

fois observé le fait suivant : en rentrant de congé, je trouvais dans mon service un convalescent de rhumatisme qui continuait à prendre 6 gr. de salicylate par jour parce que sa température se maintenait depuis 8, 10, 15 jours entre 37°6 et 38°. Je faisais supprimer le salicylate et, dès le soir même, la température revenait à la normale. »

La voie d'introduction joue-t-elle un rôle et en particulier l'injection intra-veineuse est-elle susceptible de favoriser l'apparition des accidents ?

Il convient tout d'abord de rappeler que, chez l'enfant, ce mode de traitement a été préconisé par beaucoup d'auteurs. M. Lesné, rappelant que l'injection intra-veineuse préconisée par Hendel en 1904 supprime l'intolérance gastrique ou rectale et permet une action plus directe, plus rapide et plus massive du médicament, conseille d'injecter chaque jour, en deux fois, une dose de 3 à 4 gr. de salicylate de soude. Il n'a jamais constaté le moindre incident et il insiste sur l'efficacité de cette voie d'introduction.

D'autres auteurs : Lutembacher, Laporte, Pichon, ont eu recours avec un égal succès aux injections intra-veineuses.

L'absence de bicarbonate de soude associé aurait pour la majorité des auteurs joué le rôle prépondérant dans l'apparition des accidents ; et peut-être néglige-t-on plus facilement cette précaution fondamentale quand on a recours à la voie endo-veineuse ou à la voie rectale.

Dans les deux cas mortels relatés par Langmead

(voir nos observations 2 et 3), on n'avait pas associé de bicarbonate de soude au salicylate de soude.

Dans l'observation 4, l'administration de bicarbonate de soude n'avait pas été continuée lors de la substitution de la voie rectale à la voie buccale.

Dans l'observation 5, l'enfant n'avait pas reçu de bicarbonate de soude.

Cependant, « l'association d'une médication alcaline massive ne met pas toujours à l'abri des accidents d'acidose » (Halbron, H. Bénard et Merklen).

Dans l'observation 1, on n'avait pas omis d'ajouter 10 gr. de bicarbonate de soude aux 5 gr. de salicylate introduits en lavement. Langmead, dans 3 cas, a vu survenir des accidents d'acidose malgré la dose double de bicarbonate de soude.

Par contre, dans 3 cas de sclérose en plaques, MM. H. Bénard et Merklen ont donné du salicylate, sans bicarbonate, pendant des périodes allant de 10 à 22 jours et à raison de 2 gr. par voie intra-veineuse et de 6 gr. par voie buccale ou rectale chaque jour. Ils n'ont observé aucun incident.

D'autre part, M. Apert « n'a jamais vu d'inconvénient à l'absence d'adjonction de bicarbonate quand il s'agit d'un enfant » et il donne, par exemple, le salicylate de soude seul à la dose de 8 gr. par jour, en solution étendue.

*
* * *

Il existe donc incontestablement, vis-à-vis de l'aci-

dose salicylée, *une susceptibilité individuelle* qui explique la rareté relative des accidents.

Langmead l'avait déjà signalée, quand il disait : « Les doses toxiques sont variables et dépendent de l'idiosyncrasie du malade. » MM. Halbron, Bénard et Merklen la considèrent comme indiscutable.

Pour certains auteurs même, les accidents d'acide salicylée seraient dus à une réaction *allergique*. Cette hypothèse a été soutenue par Bruck en 1910 et par Pick en 1922 (cités par Martin Odin, *Acta Medica Scandinavica*, 1932).

De telles réactions allergiques s'accompagneraient toujours d'une augmentation d'acides formés dans l'organisme : elle expliquerait, pour ces auteurs, la fièvre, la pâleur, la tachycardie, les signes rénaux qu'on observe dans l'intoxication salicylée.

PATHOGÉNIE

Avant d'aborder l'étude pathogénique du cas d'intoxication mortelle par le salicylate de soude, qui constitue la base de notre travail, nous allons rappeler la conception de l'exposé qu'en ont fait, d'une part Mlle Finkelstene, d'après les travaux de MM. Halbron, Bénard et Merklen, d'autre part M. Paiseau et ses collaborateurs.

L'acidose salicylée a été décrite essentiellement sur la constatation de la cétone survenant au cours du traitement salicylé.

Dans son article de juin 1906, F. Langmead insistait déjà sur la constance remarquable de l'acétonurie qui précédait parfois les signes d'intoxication habituelle :

« Sa présence constitue un des premiers signes de l'intoxication et donne un signal précieux du danger. »

Plus tard, en 1925, M. Delore confirme ces constatations : « L'odeur acétonique de l'haleine et l'acétonurie sont retrouvées, d'une façon générale, chez tous les sujets ingérant de fortes doses de salicylate de soude. »

En 1932, MM. Halbron, Bénard et Merklen obser-

vent également de l'acétonurie chez la malade dont ils ont rapporté l'histoire (observation 4) et leurs recherches expérimentales les conduisent à admettre la réalité de l'acido-cétose salicylée.

Enfin, dans notre observation 1, nous avons insisté sur l'importance de l'acétonurie.

En réalité, nombre d'auteurs mettent en doute la fréquence de la cétose au cours de l'acidose salicylée.

Ainsi, MM. Danielopolu, Dimitriu et Cimino-Béranger ne l'ont constatée qu'une seule fois au cours de leurs expérimentations cliniques.

Plus récemment, M. Ch. Johnson n'a pas décelé d'acétonurie chez les animaux qui, après administration de salicylate de soude à doses équivalentes aux doses thérapeutiques, présentent une chute de la réserve alcaline.

Cet auteur, ainsi d'ailleurs que M. Dautrebande, admet que le salicylate de soude n'interviendrait qu'indirectement en favorisant la production de grandes quantités d'acide lactique.

Quoi qu'il en soit, pour l'immense majorité des auteurs, l'acidose est indiscutable.

En faveur de cette interprétation, ils évoquent les constatations suivantes :

- l'acidité urinaire (avec abaissement constant du pH).
- la résistance à l'alcalinisation (déjà notée par Langmead).
- l'ammoniurie élevée.

— et enfin l'abaissement constant et parfois considérable de la réserve alcaline.

Ajoutons à ces données la possibilité, dont la fréquence est discutée, nous l'avons dit, de constater la présence de corps cétoniques dans les urines (acide diacétique, acétone, acide B. oxybutyrique). Ces constatations chimiques rapprochent ainsi nettement le coma salicylique du coma diabétique par acido-cétose.

Quant aux signes cliniques, en dehors de l'odeur chloroformique de l'haleine, qui va de pair avec l'acidose, ils permettent seulement de penser à un coma acidotique par analogie avec l'acido-cétose diabétique (état plus ou moins comateux, respiration de Küssmaul) mais n'autorisent nullement à affirmer l'acidose.

D'ailleurs, quelques auteurs admettent, nous le verrons plus loin, que l'acidose n'est rien moins que certaine et ils invoquent un mécanisme d'alcalose gazeuse.

*
* *
*

En définitive, si l'on tient compte de la fréquence relativement assez grande de la cétose urinaire, on peut se demander de quelle façon le salicylate de soude aboutit à une intoxication par les corps cétoniques. Mlle Finkelsténe rappelle qu'on a incriminé les troubles digestifs, surtout les vomissements, dont l'action est bien connue comme facteur indirect d'acido-cétose.

Ce mécanisme ne semble pas suffisant et « on peut se demander si le salicylate de soude n'agirait pas par l'intermédiaire d'un trouble hépatique. Cette hypothèse mérite d'être retenue en attendant que des constatations anatomiques au cours de l'acidose salicylée viennent la justifier ».

Notre observation 1 apporte un appoint indiscutable à cette hypothèse.

*
* *
*

Rappelons tout d'abord que les examens du sang et des urines pratiqués chez l'enfant Bi... Suzanne (observation 1) ont mis en évidence tous les éléments du syndrome d'acidose, que nous avons schématisé :

- les urines riches en acétone, acide diacétique, acide B. oxybutyrique, étaient fortement acides (pH = 4,5).
- la résistance à l'alcalinisation était considérable.
- l'ammoniurie était assez élevée (1,81).
- la chute de la réserve alcaline était d'une intensité extrême (9 volumes pour 100).

Cependant, une note discordante est fournie par le rapport : $\frac{\text{Cl glob.}}{\text{Cl plasm.}}$ qui était de 0,43.

L'autopsie montrait des lésions hépato-rénales très importantes.

Aussi nous proposons-nous de discuter maintenant l'intérêt de ces constatations anatomiques, d'en-

visager l'interprétation de l'anomalie du rapport chloré érythro-plasmatique et d'insister sur certaines particularités chimiques que les dosages ont mises en lumière dans cette observation 1.

1° *L'atteinte hépatique*, caractérisée par une dégénérescence graisseuse massive, joue à n'en pas douter un rôle capital dans l'apparition de l'acidose, qui est indiscutable.

On sait que le professeur M. Labbé a montré l'importance des lésions hépatiques dans l'apparition des comas acétoniques, en dehors du diabète.

« Nous considérons l'acidose comme une indice des lésions hépatiques. Elle montre que le métabolisme des corps azotés et des corps gras se fait mal et comme c'est principalement au niveau du foie que les acides gras et, en particulier, les corps acétoniques se détruisent, on en peut conclure à l'existence d'un trouble fonctionnel grave de cet organe » (Marcel Labbé et Abel Baumgartner, Société médicale des Hôpitaux du 15 mai 1934).

Le professeur M. Labbé, MM. Aubertin et Legrain ont rapporté des cas de dégénérescence graisseuse du foie avec coma acétonique.

Le foie est considéré classiquement, en effet, comme un lieu de formation et un lieu de destruction des corps acétoniques. Pour M. M. Labbé, la lésion du foie est primitive dans l'acidose et la cétose est secondaire.

On sait aujourd'hui que la destruction des corps

cétoniques est également assurée par les reins qui, pour Snappers, joueraient ce rôle à l'exclusion du foie (cité par M. Labbé).

Néanmoins, c'est aux altérations hépatiques que revient la part la plus grande dans l'observation 1.

Il est intéressant de signaler *qu'aucun signe clinique* ne permettait de déceler une atteinte aussi grave du parenchyme hépatique. Il n'y a pas d'ictère, pas d'hépatomégalie, pas de pigments dans les urines, pas d'hémorragie, pas d'hypothermie, bref, aucun des signes classiques observés dans certaines dégénérescences graisseuses toxiques. De même, dans une observation, le professeur M. Labbé et A. Baumgartner avaient signalé l'absence de tout signe d'affection hépatique alors que les lésions histologiques de dégénérescence étaient considérables (*loc. cit.*) ;

2° *L'atteinte rénale* fut facilement reconnue pendant l'évolution de l'intoxication et, si les lésions histologiques du rein semblent moins importantes que celles du foie, elles ont néanmoins joué un rôle important dans le déterminisme des accidents.

Avant tout traitement, les urines ne contenaient pas d'albumine, leur volume atteignait 1.400 cmc. le 11 décembre. Brusquement, le 12 décembre, la diurèse s'abaisse à 300 cmc., demeure à 400 cmc. le 13 décembre, en même temps qu'une albuminurie croissante apparaît et que des cylindres granuleux sont constatés dans les urines. Parallèlement, l'urée sanguine était à 1 gr. 28 le 11 décembre et à 0 gr. 99

le 12 décembre. Ainsi se manifestait un syndrome d'insuffisance rénale aiguë.

Or, on sait que le rein lutte normalement contre l'acidose en éliminant les acides et en fabriquant l'ammoniaque, qui s'unit aux acides en excès pour les neutraliser; les altérations rénales, peut-être réalisées par l'élimination des corps cétoniques, viennent ainsi augmenter l'acidose en favorisant la rétention prolongée du salicylate de soude, ainsi que les dosages de salicylate dans le sérum ont permis de le constater (0 gr. 25 ‰ le 11 décembre; 0 gr. 18 le 12). De plus, d'après Snappers, nous l'avons signalé plus haut, les reins seraient les organes chargés de la destruction des corps cétoniques.

Peut-être convient-il enfin de ne pas méconnaître l'importance de la désintégration protéidique réalisée par l'intoxication salicylée.

On s'expliquerait ainsi la constatation d'un taux d'azotémie à 0 gr. 99, malgré une élimination de 20 gr. ‰ d'urée urinaire;

30 *S'agit-il d'une acidose ou d'une alcalose gazeuse?*
Nous ne reviendrons pas sur les caractéristiques humorales qui plaident en faveur de l'existence d'un état d'acido-cétose; le plus important d'entre eux est, sans conteste, la cétose, qui est indiscutable. Un seul élément, nous l'avons dit, fournit un argument contradictoire : le rapport $\frac{\text{Cl glob.}}{\text{Cl plasm.}}$ abaissé à 0,43.

Or, on sait toute l'importance que M. Ambard et

ses collaborateurs attachent à l'étude de ce rapport chloré qui est pour eux d'une fixité remarquable chez le sujet normal. Dans « L'exploration fonctionnelle du rein » (Masson, 1930, p. 528) de Chabanier, on peut lire :

« 1. Peut être tenue pour significative d'une surcharge acide, autrement dit, au sens vrai du terme, pour une *acidose*, toute chute de la réserve alcaline concomittante du relèvement du rapport $\frac{\text{Cl glob.}}{\text{Cl plasm.}}$.

« 2. Inversement, l'idée d'acidose peut être éliminée dans le cas de chute de la réserve alcaline non accompagnée d'un relèvement de ce rapport et *surtout lorsque le rapport s'abaisse en même temps que la réserve alcaline* ».

Ainsi, l'abaissement du rapport chloré érythroplasmatique, coïncidant avec une chute de la réserve alcaline, traduirait nécessairement une alcalose gazeuse.

MM. Halbron, Bénard et Merklin, dans leur observation d'acidose salicylée (observation 4) avaient trouvé un rapport $\frac{\text{Cl glob.}}{\text{Cl plasm.}}$ égal à 0,49 et ils souli-

gnaient le caractère anormal de ce chiffre. Mais, considérant que l'augmentation de ce rapport est « un test inconstant et infidèle d'hyperchlorydrie tissulaire et d'acidose au cours des perturbations humorales complexes des états pathologiques », ils n'ont pas manqué de conclure à l'existence d'une acido-cétose vraie. « Nous ne pensons pas, disent-ils, que l'absence de son élévation au-dessus de sa valeur moyenne

puisse suffire à mettre en doute l'existence d'une acidose, que tout un ensemble de signes cliniques et biologiques a rendu indéniable. »

M. Paiseau a cependant rappelé que d'autres auteurs (Veil et Graubner en 1926, puis Martin Odin en 1932) ont émis une hypothèse différente : « Les accidents identiques à ceux que nous rapportons et qu'ils ont observé avec une certaine fréquence, relèveraient non pas d'une acidose, mais bien d'une alcalose gazeuse : la respiration profonde, amenant un abaissement de la réserve alcaline, serait due à une action spécifique de l'acide salicylique sur le centre respiratoire du bulbe. Les urines après avoir été alcalines, dans une première phase fort transitoire, décelée par Veil et Graubner, deviendraient fortement acides pour compenser l'alcalipénie sanguine. »

Ces auteurs ne font d'ailleurs pas mention du rapport $\frac{\text{Cl glob.}}{\text{Cl plasim.}}$.

A certains égards, il est possible de rapprocher ces constatations de celles qui ont été faites au cours de la maladie post-opératoire et au cours de certaines poussées azotémiques avec manifestations toxiques dans les néphrites chroniques, où l'on a parlé d'alcalose gazeuse. La cétose, dans cette intoxication salicylée, ne serait ellemême qu'un effet et non pas une cause.

Il est impossible d'intervenir dans cette discussion sans des recherches complémentaires et en l'absence d'observations plus nombreuses.

Quoi qu'il en soit, qu'il s'agisse d'acidose ou d'alcalose gazeuse, c'est l'acide salicylique qui est presque toujours incriminé à l'origine des troubles humoraux.

M. Duvoir, qui rappelle cette notion dans sa communication sur une intoxication mortelle par le salicylate de méthyle, expose à ce propos les remarques suivantes fort intéressantes :

« Pourtant l'action de cet acide paraît se heurter à cette objection que, si le salicylate de soude décomposé dans l'estomac par l'acide chlorhydrique, met en liberté son acide salicylique, ce dernier repasse à l'état de sel alcalin dans l'intestin et circule en cet état dans le sang avant d'être éliminé par l'urine sous forme d'acide salicylurique. Il y a en tout cas là quelque chose qui mériterait d'être éclairci, soit qu'il convienne peut-être de faire jouer un rôle, en raison de sa légère acidité, à la fonction phénolique du salicylate de soude resté libre, soit que, dans certaines conditions, le salicylate de soude puisse libérer dans le sang tout ou partie de son acide salicylique. Cette dernière hypothèse cadrerait avec le fait que l'acidocétose salicylée n'a pu, jusqu'ici, être reproduite expérimentalement et avec l'opinion qui invoque à l'origine de l'acidose salicylée une susceptibilité individuelle, telle qu'une instabilité anormale de l'équilibre humoral (2) »

4° *L'hyperglycémie* ne semble pas avoir été soulignée dans l'acidose due au salicylate de soude, avant l'observation de M. Paiseau où elle atteignait le taux

de 1 gr. 68 le 11 décembre et 1 gr. 41 le 12 décembre.

Dans leur observation, MM. Halbron, Bénard et Merklen avaient trouvé un chiffre normal et au cours des recherches expérimentales de MM. Halbron, Bénard et Merklen, la glycémie atteignait 0 gr. 87 chez une malade qui, atteinte de sclérose en plaques, recevant 8 gr. de salicylate par jour présenta le 12^e jour, un syndrome typique d'acido-cétose.

Cependant Olmsted et Aldrich ont signalé l'hyperglycémie au cours de l'intoxication par le salicylate de méthyle ; Ege et Henriques, chez la chèvre, ont provoqué une élévation de la glycémie par l'administration du salicylate de soude.

Enfin, M. Paisseau et ses collaborateurs signalent que, dans leurs recherches expérimentales sur l'intoxication du lapin par le salicylate de soude, ils ont retrouvé cette hyperglycémie avec une remarquable constance.

5^o Ajoutons que le dosage du *calcium sanguin* a révélé une hypocalcémie nette. Cet abaissement a peut-être été réalisé par l'intensité des troubles respiratoires. On sait, en effet, que l'hyperpnée détermine une diminution du taux du calcium sanguin.

*
* *

En résumé, bien qu'il soit encore très malaisé de préciser le mécanisme de l'intoxication salicylée dans l'observation I, deux faits méritent d'être soulignés :

1. L'acide salicylique semble bien, d'une part, avoir exercé une action spécifique sur le centre respiratoire

du bulbe; d'autre part, avoir créé des lésions hépatorénales très importantes.

2. Ces lésions hépatorénales ont entraîné un défaut de destruction des corps acétoniques et leur rétention.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Nombreux sont les travaux consacrés à l'étude expérimentale de l'acidose salicylée.

Les résultats sont des plus contradictoires et les échecs auxquels se sont heurtés beaucoup d'expérimentateurs les ont conduit parfois à nier la réalité même de l'acido-cétose salicylée.

Chez l'animal, une cause d'erreur importante est rappelée par Mlle Finkelstene dans sa thèse ; c'est que toutes les espèces ne se prêtent pas également à l'étude de cette intoxication. Ainsi, les carnivores présentent une résistance particulière à l'intoxication acide : Scott, Thoburn et Hanzlick, Myers et Ferguson n'ont pu obtenir de modifications sensibles de la réserve alcaline et de l'alcalinité du sang par le salicylate de soude, même à hautes doses.

De même, H. Bénard et Merklen ont provoqué, chez le chien, des accidents mortels d'intoxication salicylée sans faire apparaître le moindre signe d'acidose.

Cependant, H. G. Barbour et M. E. Fisk ont récemment réalisé des lésions hépatiques à la suite de l'administration *per os* à des chiens et à des rats, de certains dérivés salicylés entre autres le salicylate de soude.

Les herbivores ont donné lieu, couramment, à des constatations plus fructueuses. Nous ne mentionnerons que les recherches de Gamna et Liotta.

Gamna sur des lapins, traités expérimentalement par des injections intra-veineuses de salicylate de soude, put obtenir des « altérations régressives intéressant surtout les éléments épithéliaux du rein, du foie et des fibres myocardiques ».

Liotta a obtenu chez des lapins, traités par voie gastrique, des lésions dégénératives parenchymateuses, intéressant le rein, le foie et le cœur.

Ce même auteur a constaté que des lapins supportaient parfaitement l'administration *per os* de salicylate de soude, additionné de bicarbonate de soude, alors que des animaux témoins traités par le salicylate sans adjonction de bicarbonate, mouraient en 11 à 12 jours, avec des lésions de dégénérescence du rein, du foie et du cœur.

Il nous a semblé intéressant de rapporter ces observations anatomiques en raison même des lésions hépato-rénales si particulières signalées dans l'observation I.

Quant aux résultats de *l'expérimentation chez l'homme*, nous avons déjà eu l'occasion d'en parler au cours de notre travail, de signaler les avis discordants de plusieurs auteurs et de noter les difficultés souvent très grandes de réaliser expérimentalement l'acidose salicylée, ce qui conduit à admettre l'existence d'une susceptibilité individuelle.

DIAGNOSTIC

A lire l'observation 1, l'on retrouve les caractères typiques de l'acido-cétose salicylée : torpeur progressive précédée d'une certaine agitation, puis mêlée de délire, d'hallucinations, pâleur, température normale ou sub-normale, vomissements, odeur chloroformique de l'haleine, dyspnée *sine materia* de type Kussmaül.

Ce sont là les signes cliniques de la plupart des états d'acido-cétose et le caractère de la dyspnée, l'odeur de l'haleine, le coma de plus en plus complet, évoquent l'idée du coma diabétique.

Ce sont là les signes cliniques de la plupart des états d'acidocétose et le caractère de la dyspnée, l'odeur de l'haleine, le coma de plus en plus complet, évoquent l'idée du coma diabétique.

En fait, si la recherche des corps cétoniques se montre positive, par contre, on ne trouve pas de sucre dans les urines. Le salicylate masque la réaction de Gehrhardt ; aussi pour rechercher l'acétone en cas d'acidose salicylée, Martinet recommande-t-il le procédé de Funning.

« A quelques centimètres cubes d'urine, on ajoute 2 ou 3 gouttes de teinture d'iode et quelques gouttes

d'ammoniaque et on chauffe. En cas d'acétonurie, il y a production d'iodoforme (odeur, couleur, cristaux) ». En même temps, il convient de mesurer la réserve alcaline et de doser le chlore globulaire et le chlore plasmatique ; la mesure de la réserve alcaline « permet de suivre l'évolution des accidents acidosiques et les résultats heureux de la médication bicarbonatée » (Halbron, Bénard et Merklen).

En pratique, l'apparition des signes cliniques précédents, au cours du traitement salicylé, doit faire toujours penser à la possibilité de l'acido-cétose. L'examen des urines et du sang en permet un diagnostic aisé et conduit à suspendre immédiatement le salicylate de soude et à mettre en œuvre un traitement bicarbonaté.

Ces examens humoraux permettent, en effet, dans les cas difficiles, d'éliminer certains diagnostics : le délire salicylé et le rhumatisme cérébral.

Le délire salicylé, dont le début est brusque, se caractérise par des hallucinations, de la loquacité, de l'agitation ; habituellement des bourdonnements, des troubles digestifs, des érythèmes l'accompagnent. Il est le plus souvent apyrétique. Il se dissipe quand on interrompt la médication, et sa durée ne dépasse pas deux à trois jours.

En outre, la réserve alcaline demeure inchangée.

Le rhumatisme cérébral est reconnaissable à la gravité du syndrome toxi-infectieux qu'il réalise. La température est élevée en général et si le délire y est

la règle, c'est un délire bien particulier, un délire dépressif, un délire de mort. En même temps, existe un état confusionnel qui ne fait pas défaut chez l'enfant.

De plus, comme MM. Cathala, Friedmann et Laplane viennent de l'exposer, dans un article récent de la *Presse Médicale* (9 janvier 1935) où ils rappellent ces caractères cliniques, on ne trouve pas de corps cétoniques dans les urines et les examens du sang ont montré, dans un cas qu'ils rapportent, une réserve alcaline élevée et un rapport chloré érythroplasmatique abaissé, donc un état d'alcalose vraie qui s'oppose ainsi aux constatations faites dans l'acido-cétose salicylée.

* * *

Le pronostic de l'acido-cétose salicylée est essentiellement fonction de la précocité de l'institution du traitement alcalin qui, dans les cas favorables, amène la rétrocession de tous les signes alarmants.

Malheureusement, et l'observation 1 en fournit l'exemple, l'intensité des altérations viscérales rend parfois tout traitement illusoire. La chute considérable de la réserve alcaline, 9 volumes pour 100, la dégénérescence graisseuse massive du foie, expliquent aisément l'insuccès des diverses thérapeutiques essayées dans ce cas.

TRAITEMENT

L'existence très vraisemblable d'une susceptibilité individuelle, la survenue d'accidents graves en dépit de tous les procédés de prévention habituels et, à l'opposé, la tolérance remarquable de tant de malades à de fortes doses de salicylate, ne sont pas des raisons suffisantes pour négliger l'étude des moyens d'éviter l'acido-cétose salicylée.

L'adjonction d'une dose double de bicarbonate de soude est recommandée par tous les auteurs qui ont préconisé la médication salicylée intensive.

« Un malade qui ne supportait pas 15 gr. de salicylate sans bicarbonate supportait la dose de 22 gr. par jour pendant longtemps si on alcalinisait suffisamment l'organisme » (Danielopolu, Dimitriu et Cimino Berenger).

Il n'est pas indifférent de rapprocher de ces constatations cliniques les résultats expérimentaux de Lottia cités plus haut.

Cette règle de la « double dose » s'applique non seulement dans le cas où le médicament est donné par la bouche, mais aussi pour l'administration par voie rectale et par voie intra-veineuse, ce qu'on a parfois tendance à oublier. Bien entendu, le fractionne-

ment de la dose globale. l'instauration d'un régime anti-cétogène ne seront pas négligés.

Le passage du salicylate dans les urines devra être vérifié chaque jour et, à ce point de vue, la constatation d'albuminurie ou de cylindres granuleux incitera à la prudence bien que certains auteurs, tels que Danielopolu, admettent que, loin de donner des accidents rénaux, cette méthode fait disparaître parfois l'albuminurie.

La constipation est à éviter, car on l'a signalée, en tant que cause prédisposante, dans la plupart des cas d'acido-cétose salicylée.

Le vomissement, s'il est un symptôme assez banal, ne faisait pas défaut chez les sujets qui ont présenté des accidents d'acidose : aussi faudra-t-il lui attacher une certaine valeur.

Ainsi, d'après M. Paisseau, « il semble que l'on doive conseiller chez tous les sujets présentant du délire, des vomissements, de la constipation, de ne poursuivre la médication salicylée intensive qu'après avoir pris les précautions nécessaires, pour rechercher les premiers signes de l'acidose : on trouvera ces garanties dans la recherche de l'acétonurie, « signal précieux du danger » (Langmead), et dans la mesure de la réserve alcaline du plasma sanguin ».

L'acétonurie peut cependant faire défaut : des urines très acides offrant une grande résistance à l'alcalinisation ont la même valeur sémiologique. C'est dans ce cas que la mesure de la réserve alcaline, toujours abaissée, présente un intérêt pronostique.

De toute manière, il faut, de toute urgence, supprimer le salicylate et administrer de fortes doses de bicarbonate de soude par voie buccale et lavement, en injections intra-veineuses. La malade de MM. Halbron, Bénard et Merklen recevait par jour 4 gr. par voie buccale et 6 gr. par voie rectale ; celle de M. Paiseau reçut 54 gr. en 3 jours.

En outre, à la médication alcaline intensive, on adjoindra du sérum glucosé et éventuellement de l'insuline, lorsque l'hyperglycémie va de pair avec l'acétonurie (avec les réserves qu'il convient cependant de faire sur la médication glyco-insulinique qui se montre à peu près inefficace en tant que traitement de l'insuffisance hépatique, comme y a insisté le professeur Marcel Labbé (*Annales de Médecine*, juillet 1932).

Enfin, en plus de l'intérêt théorique qu'elle pourrait présenter, l'étude du chlore sanguin permettrait, en décelant une chloropénie sanguine, d'instituer une rechloruration de l'organisme.

CONCLUSIONS

1. — Les accidents qui peuvent survenir au cours du traitement salicylé sont susceptibles, quoique exceptionnellement, d'entraîner la mort.

2. — Dans un cas d'intoxication mortelle survenu chez un enfant, les manifestations cliniques ont été en rapport avec une acido-cétose que les examens du sang et des urines ont permis d'identifier.

3. — L'autopsie a révélé des *lésions hépato-rénales* (dégénérescence graisseuse considérable du foie et congestion rénale).

A l'origine de la céto-acidose, il est donc permis d'invoquer le rôle primordial des altérations hépatiques, conformément à l'opinion du professeur Marcel Labbé.

4. — Pour éviter ces accidents graves, dont la survenue est vraisemblablement liée à une susceptibilité individuelle, il faut néanmoins :

- adjoindre au salicylate de soude une dose double de bicarbonate de soude,
- surveiller le passage du salicylate dans les urines,

- tenir compte des vomissements répétés,
- et surtout dépister *l'acétonurie*, signal du danger.

L'étude du pH urinaire, de la réserve alcaline du plasma, préciseront l'acido-cétose.

5. — Le traitement de ces accidents consiste dans la suppression immédiate du salicylate et dans l'administration du bicarbonate à doses massives. La médication glyco-insulinique et la rechloruration seront éventuellement instituées.

6. — Ces accidents, qui demeurent rares, ne doivent nullement jeter le moindre discrédit sur la médication salicylée, mais il serait aussi dangereux de les méconnaître que de se priver du salicylate dans le traitement de la maladie rhumatismale.

Vu : le Président de la thèse,
NOBÉCOURT.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Arnozan.* — Précis de Thérapeutique, p. 376.
- Aubertin* (Ch.) et *Legrain* (P.). — Coma acétonémique et dégénérescence graisseuse du foie chez une malade atteinte de polynévrite et de méningite alcoolique (Société Méd. des Hôp., 15 mai 1914, t. 37, p. 892).
- Barbour* (H. G.) et *Fisk* (M. E.). — Liver damage in dogs and rats after repeated oral administration of cinchoptel, ethyl ester of paramethyl phenyl cinchoninic acid (tolysin or neocinchophen) and sodium salicylate (J. Pharmacol. and. Exp. Thérap. 48, 341-357, Juillet 1933).
- Bénard* (H.) et *Merklen* (F. P.). — Acidose salicylée (C. R. Soc. Biol., 1931, 107, p. 793).
- Bénard* (H.), *Lenormant* (J.) et *Merklen* (F. P.). — Les données biologiques de l'acidose rénale (Paris Médical, 24 décembre 1932).
- Etude comparative des variations du Cl et du Na sanguins dans l'acidose rénale (Soc. Méd. Hôp., 28 juin 1929, p. 894).
- Bezanson* (F.), *Weill* (M. P.) et *Guillaumin* (Ch. O.). — Le sang dans le rhumatisme articulaire aigu (Annales de Méd., février 1926, p. 206).
- Cathala* (J.), *Friedman* (E.) et *Laplane* (R.). — Sur le diagnostic du rhumatisme cérébral (Presse méd., 9 janvier 1933).
- Carnot* et *Blamoutier*. — Les injections intra-veineuses de salicylate de soude (Paris médical, 5 décembre 1925, p. 477).
- Caussade* et *Tardieu*. — Rhumatisme articulaire aigu. Doin, 1932.
- Chabanier* (H.). — Exploration fonctionnelle des reins, 1930, p. 528.
- Danielopolu* (D.). — Traitement du rhumatisme polyarticulaire aigu par les doses massives de salicylate (Presse médicale, 15 décembre 1923, p. 1045).
- Danielopolu* (D.), *Dimitriu* (C.) et *Cimino-Béranger*. — La méthode salicylo-alcaline massive dans le traitement du

- rhumatisme polyarticulaire (La Presse médicale, 10 juin 1931, p. 852).
- Delore (L.)*. — Salicylate de soude et acidose (Journ. de Méd. de Lyon, 20 avril 1925, p. 259).
- Duvoir (M.)*, *Pollet (L.)*, et *Sainton (Mlle)*. — Intoxication volontaire mortelle par le salicylate de méthyle (Soc. Méd. Hôpit., 16 novembre 1934, p. 1485).
- Ege et Henriques*. — C. R. Soc. Biol., 1921.
- Finkelstene (C.)*. — Contribution à l'étude de l'acidose salicylée. Thèse Paris, 1934.
- Gilbert, Coury et Bénard*. — Les injections intra-veineuses de salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (C. R. Soc. Biol., t. 85, 1925, p. 421).
- Halbron (P.)*, *Benard (H.)* et *Merklen (F. P.)*. — A propos d'un cas de rhumatisme articulaire aigu. Bacille paratyphique B comme germe de sortie. Acido-cétose salicylée (Soc. Méd. Hôp., 9 décembre 1932).
- Johnson (Ch. C.)*. — The question of acidosis following the administration of salicylates (Journ. of the American assoc., t. XCIV, 1930, p. 784).
- Keermaekers*. — Le traitement du rhumatisme articulaire aigu par le salicylate de soude à doses massives et les méthodes de choc (Bruxelles Médical, 14 juin 1925).
- Labbé (M.)*. — Coma par acidose et abcès du foie (Presse Médicale, 5 février 1910, p. 90).
- Labbé (M.)* et *Baumgartner (A.)*. — Acidose et insuffisance hépatique. Paralysie toxique. Coma (Soc. Méd. Hôp., 15 mai 1914, p. 888).
- Labbé (M.)* et *Zamfir (Constantin)*. — Traitement des insuffisances hépatiques par l'insuline et le glucose (Annales de Méd., juillet 1932).
- Labbé (M.)*. — Le rein des diabétiques (Clinique et Laboratoire, 20 décembre 1933).
- Labbé (M.)*, et *Bith*. — Coma avec acidose et dégénérescence hépatique (Soc. Méd. Hôp., 5 juillet 1912, 37, 27).
- Les acidoses graves en dehors du diabète (Soc. Méd. Hôp., 24 mai 1912, 33, 631).
- Labbé (M.)*. — Insuffisance hépatique et acidose (Journal Médical français, février 1922, p. 17).
- Langmead (F.)*. — Salicylate poisoning in children (The Lancet, t. I, 1906, p. 1822).
- Laporte (A.)*. — Localisations articulaires de la maladie rhumatismale (Journal Médical français, août 1933).

- Lees (D. B.).* — Salicylate poisoning in children (in the Harveian Lectures of 1903, cité par Langmead).
- Lesné (E.).* — Le salicylate de soude en injections intra-veineuses chez l'enfant (Bull. Soc. de Pédiatrie, 16 mai 1922, p. 201).
- Lesné, Ardoin (Mme), Linossier et Beaufrils.* — Soc. Thérap., 14 mars 1928.
- Liotta.* — Riforma med. 43, 935-987, 17 octobre 1927.
- Lutembacher (R.).* — Traitement du rhumatisme aigu (Monde Médical, 15 février 1933).
- Le salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (Bulletin Médical, t. 36, 1922, p. 944).^e
- Martinet.* — Les médicaments usuels, 3^e édition, 1909, p. 411.
- Odin (Martin).* — Is salicyl poisoning an acidosis? (Acta Medica Scandinavica, t. L, 1932, p. 177).
- Olmsted et Aldrich.* — Acidosis in methyl salicylate poisoning, report of 2 cases and review of literature (J. A. M. A. 90, 1438, 5 mai 1928).
- Paisseau (G.), Friedman (E.) et Vaille (C.).* — Intoxication mortelle par le salicylate de soude (Bull. Soc. Méd. des Hôp., 16 juillet 1934, p. 1201).
- Acido cétose salicylée. Etude biologique (Bull. Soc. Méd. Hôp., 16 juillet 1934, p. 1211).
- L'intoxication par le salicylate de soude (Semaine des Hôpitaux de Paris, 1^{er} décembre 1934).
- Parsons (L. G.) et Edgar (S. H.).* — Arch. Dis. Child, octobre 1929, p. 291.
- Pichon (E.).* — Le rhumatisme cardiaque et son traitement (La Médecine, août 1927).
- Piccioli (A.).* — La pediatria, mars 1933, p. 475-488.
- Roger, Vidal, Teissier.* — Traité de Médecine, fascicule Foie, p. 43.
- Scott (R. W.), Thoburn (T. W.) et Hanzlick (P. J.).* — Salicylate in the blood and joint fluid in individual receiving bulk therapeutic doses of the drug (J. of Pharm. and Exp. Therap., t. IX, 1917, p. 217).
- Thiers (H.) et Vachez.* — Les comas acétonémiques dans les insuffisances hépatiques graves de l'adulte (Annales de Méd., t. XXXII, 1932, p. 4).

